

Tumor venéreo transmisible en el perro.

de la SOTA, P.¹; D'AMICO, G.²; ADAGIO, L.²; NOIA, M.²; GOBELLO, C.¹

¹Facultad de Ciencias Veterinarias - UNLP

²Facultad de Ciencias Veterinarias – UNLPam

gdamico@vet.unlpam.edu.ar

RESUMEN

El tumor venéreo transmisible (TVT), también conocido como sarcoma infeccioso, granuloma venéreo, linfosarcoma transmisible o tumor de Sticker, es un tumor retículo endotelial benigno del perro que afecta principalmente a los genitales externos y ocasionalmente a los genitales internos. Aunque el TVT posee una distribución mundial, es una neoplasia de alta frecuencia en zonas tropicales y subtropicales. Comúnmente se lo halla en áreas urbanas con grandes poblaciones de perros callejeros. Dos a tres semanas posteriores al trasplante se pueden observar pequeños nódulos de 1 a 3 mm de diámetro, de coloración rosado a rojo. Las lesiones iniciales son dermoepiteliales superficiales o pedunculadas. Luego, los nódulos múltiples se fusionan formando masas más grandes, tipo coliflor, hemorrágicos y friables. El diagnóstico definitivo se basa en examen físico y en hallazgos citológicos típicos de células exfoliadas. La quimioterapia ha demostrado ser la terapia más efectiva y práctica, siendo el sulfato de vincristina, la droga mas frecuentemente usada.

Palabras claves: perro, tumor, quimioterápico, genital.

SUMMARY

Transmissible venereal tumor (TVT), also known as infectious sarcoma, venereal granuloma, transmissible lymphosarcoma or Sticker tumor, is a benign reticulo endothelial tumor of the dog that mainly affects external genitalia and occasionally the internal genitalia. Although, TVT has a cosmopolite distribution, it is a highly frequent neoplasia in tropical and subtropical zones. It is commonly found in urban areas with large populations of free-roaming dogs. Small pink to red, 1 to 3 mm diameter nodules can be observed 2 or 3 weeks after transplantation. Initial lesions are superficial

dermoepidermical or pedunculated. Then multiple nodules fuse together forming larger red hemorrhagic cauliflower- like friable masses. Definitive diagnose is based on physical examination and typical cytological findings of exfoliated cells. Chemotherapy has shown to be the most effective and practical therapy, being vincristine sulphate the most frequently used drug.

Key words: dog, tumor, chemotherapy, genitalia.

INTRODUCCIÓN

El tumor venéreo transmisible (TVT), también conocido como sarcoma infeccioso, granuloma venéreo, linfosarcoma transmisible, condiloma canino o tumor de Sticker, es un tumor retículo endotelial benigno de los perros, que mayormente afecta los genitales externos. Como se transmite durante el coito (Calvet, 1983) ocurre en animales sexualmente maduros (Rogers, 1997), pudiendo también afectar a perros salvajes (Domínguez-Tejerina et al., 1996). Este tumor posee 59 (57-64) cromosomas en contraste con los 78 normales de la especie. La capacidad de respuesta inmunológica del huésped tiene un papel principal en la expansión del tumor. El TVT, si bien tiene una distribución cosmopolita, es una neoplasia común en zonas tropicales y subtropicales. En Sudamérica se encuentra comúnmente en áreas urbanas con población de perros callejeros. El objetivo del presente artículo fue hacer una revisión de los aspectos fundamentales de la etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento del TVT canino.

Etiología

El TVT fue inicialmente descrito por Novinsky en 1876, quien demostró que el tumor podía ser transplantado de un huésped susceptible a otro por inoculación de células tumorales (Richardson, 1981). El hallazgo de inclusiones citoplasmáticas en las células tumorales hizo que esta neoplasia sea atribuida a un agente viral por algunos autores (Cockrill y Beasley, 1975). No obstante, el tumor no pudo ser transmitido por extractos de células libres (Bradley, 1996). La exfoliación y transplante de células neoplásicas es la vía principal de transmisión en mucosa genital, nasal u oral, durante el apareamiento, mordedura, rascado o lamido de los genitales afectados (Cohen, 1985). La implantación del tumor se ve facilitada por la presencia de cualquier lesión en la mucosa o por pérdida de su integridad (Vermooten, 1987).

El tumor aparece 15 a 60 días después de la implantación. El TVT puede crecer lentamente o ser rápidamente invasivo (Lombard y Cabanie, 1968; Moulton, 1978). Se ha demostrado que el sistema inmunológico del huésped tiene un papel importante inhibiendo el crecimiento del tumor y las metástasis (Cohen, 1973; Cohen, 1985). En perros jóvenes o con inmunidad suprimida, puede haber tendencia a las metástasis (Yang, 1988). No obstante, en general, las metástasis ocurren en menos de 5-17% de los casos (Richardson, 1981; Rogers, 1997). Estas han sido descritas en tejido subcutáneo, piel, nódulos linfáticos, ojos, amígdalas, hígado, bazo, mucosa oral, hipófisis, peritoneo, cerebro y huesos largos (Moulton, 1978; Krouger et al., 1991; Tinucci-Costa, 1992; Aprea et al., 1994; Tinucci-Costa et al., 1997). Las lesiones extragenitales pueden ocurrir solas o asociadas con la localización genital (Richardson, 1981).

Se han hallado distintos tipos de células en las diferentes fases de crecimiento tumoral. En el caso de tumores en fase de crecimiento progresivo, las células son redondas y con microvellosidades, mientras que cuando están en la etapa de regresión las células presentan forma fusiforme. Por otra parte, los tumores que están en fase de regresión tienen un elevado número de linfocitos T (Yang et al., 1976; Hill et al., 1984) que segregan sustancias responsables de la regresión tumoral, al inducir diferenciación celular (Yang et al., 1976; Yang, 1988; Yang et al., 1991).

Según algunos investigadores estos tumores suelen ser benignos en machos caninos, pero en hembras a menudo dan metástasis a ganglios linfáticos regionales, por lo cual se deduce que podrían tener sensibilidad hormonal. En cambio otros autores indicaron que los machos son más susceptibles a tener metástasis (Yang et al., 1976).

Aspecto clínico e histológico

Inicialmente se observan pequeños nódulos rosas o rojos, de 1-3 mm de diámetro siendo las lesiones superficialmente dermoepidérmicas o pedunculadas. Los nódulos múltiples se unen formando una gran red hemorrágica de aspecto parecido a una coliflor. Estas masas pueden tener de 5 a 7 cm de diámetro, progresando a más profundidad en la mucosa, con lesiones subcutáneas multilobulares que pueden exceder los 10-15 cm. Los tumores sangran fácilmente, se agrandan, se ulceran y se contaminan, complicándose de esta forma el cuadro (Aprea et al., 1994).

El examen citológico evidencia células típicamente redondeadas a poliédricas, con un delgado citoplasma eosinofílico vacuolado y un núcleo redondo hipercromático

con 1-2 nucleolos y un número moderado de figuras mitóticas (Tasqueti et al., 1999). La relación entre núcleo y citoplasma es grande.

Histológicamente, el TVT es un tejido homogéneo de una masa compacta de células, que con frecuencia crecen en hileras y es de origen mesenquimático (Richardson, 1981; Johnson, 1994; Rogers, 1997). Frecuentemente aparece también un infiltrado de linfocitos, células plasmáticas, macrófagos y haces de colágeno (Tinucci-Costa, 1999). El TVT debe diferenciarse de los mastocitomas, histiocitomas o linfomas malignos (Richardson, 1981).

Diagnóstico

Los signos clínicos varían de acuerdo a la localización del tumor. Los perros con localización genital tienen una descarga vulvar o prepucial hemorrágica. En los machos las lesiones usualmente se localizan cranealmente en el pene, mucosa prepucial o glánde. Las masas tumorales a menudo protuyen del prepucio (Higgins, 1966) y la fimosis puede ser una complicación (Mc Evoy, 1987). La descarga genital debe diferenciarse de las ocasionadas en las uretritis, cistitis o prostatitis (Rogers, 1997). El desarrollo de agrandamiento de nódulos linfáticos regionales es frecuente en machos con tumores voluminosos.

En las perras el tumor tiene macroscópicamente un aspecto similar y puede localizarse en el vestíbulo y/o canal vaginal protuyendo a través de los labios vulvares y frecuentemente causando una deformación de la regional perineal. Las anormalidades en la micción son poco frecuentes. La descarga hemorrágica vulvar puede ser importante y causar anemia si tiene una evolución prolongada. La descarga puede a veces atraer machos y ser confundida por los dueños con el estro. Infrecuentemente el TVT se ubica en los genitales internos, como en el útero (Aprea, 1994).

El diagnóstico de TVT en los casos extragenitales puede ser dificultoso, ya que causa signos clínicos relacionados al lugar de origen como epistaxis, epifora, halitosis, pérdida de dientes, exoftalmia, deformaciones orales o faciales (Rogers, 1997).

El diagnóstico definitivo se logra por medio del examen físico y hallazgos citológicos de células exfoliadas obtenidas por medio de hisopados, raspados o improntas del tumor (Moulton, 1978; Richardson, 1981; Daleck et al., 1987).

Tratamiento

Se ha aplicado cirugía, radioterapia, inmunoterapia, bioterapia y quimioterapia para el tratamiento del TVT. La cirugía ha sido extensamente usada para el tratamiento de tumores pequeños y localizados, a pesar de que la recurrencia puede ser tan alta como el 58-68% de los casos tratados, ocurriendo principalmente en tumores invasivos (Weir et al. 1978; Johnson, 1994; Bradley, 1996; Rogers, 1997). Otra forma de tratamiento es usando bacilo de Calmette-Guérin (BCG) (Rogers, 1997) durante 3 semanas reportándose éxitos en forma esporádica. Con la bioterapia ha también demostrado que tiene un alto porcentaje de recurrencia (Richardson, 1981; Vermooten, 1987).

El tratamiento más efectivo es la quimioterapia y la droga que se utiliza con mejores resultados es el sulfato de vincristina (Calvet et al., 1982). La vincristina se indica semanalmente en dosis de 0,5-0,7 mg/m² de área de superficie del cuerpo o 0,025 mg/kg, IV (Cohen, 1985; Daleck et al., 1995). La involución de las lesiones es gradual, aunque particularmente significativa al comienzo del tratamiento. La remisión completa lleva 2 a 8 inyecciones (Calvet et al., 1982; Daleck et al., 1987) y ocurre en más del 90% de los casos tratados. Como un agente citotático, la vincristina puede causar mielosupresión y efectos gastrointestinales, como leucopenia y vómitos en 5-7% de los casos. Se ha descrito también la paresia como un efecto colateral (Calvet et al., 1982; Withrow y Mc Ewen, 1996).

Se recomienda un recuento de glóbulos blancos previo a cada tratamiento. Cuando los neutrófilos son menos de 4000/mm³, el tratamiento debe ser retrasado 3-4 días. La más frecuente complicación del tratamiento con vincristina son las lesiones de piel debido al extravasado de la droga durante la aplicación IV, produciéndose una necrosis de la zona con costras.

Otros agentes quimioterápicos indicados para TVT son ciclofosfamida 5 mg/kg PO, por diez días como única droga o asociada con prednisolona, 3 mg/kg por 5 días, vinblastina 0,15 mg/kg semanalmente, IV durante 4 a 6 semanas, metotrexato 0,1 mg/kg día por medio o una combinación de las tres drogas. No hay aparentemente en esta enfermedad ventaja de combinar quimioterapia sobre usar sólo vincristina (Brown et al., 1981; Richardson, 1981; Vermooten, 1987; Amber et al., 1990).

Los casos resistentes pueden ser tratados con doxorubicina 30 mg/m² IV, durante 3 días consecutivos (Richardson, 1981; Souza et al., 1998). Cuando la desaparición total del tumor no se ha logrado después del uso de los quimioterápicos

citados, puede ser usada la electro o criocauterización (Vermooten, 1987; Rogers, 1997). Las pequeñas lesiones remanentes después de la terapia pueden desaparecer espontáneamente.

CONCLUSIONES

El TVT es la neoplasia más frecuente de los genitales externos de perros tanto en áreas tropicales como subtropicales. El motivo de consulta más frecuente es por la descarga prepucial o vulvar de tipo hemorrágica. El diagnóstico se basa en los hallazgos citológicos y en un examen clínico minucioso del paciente, siendo estos muy importantes para realizar un tratamiento eficaz.

BIBLIOGRAFÍA

- AMBER E. L., HENDERSON R. A., ADEYANJU J. B., GYANG E. O.** 1990. Single-drug chemotherapy of canine transmissible venereal tumor with cyclophosphamide, methotrexate, or vincristine. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 4 (3): 144-147.
- APREA A. N., ALLENDE M. G., IDIARD R.** 1994. Tumor Venéreo Transmisible Intrauterino: descripción de un caso. *Veterinaria Argentina* XI, (103): 192-194.
- BRADLEY R. L.** 1996. Tumores vulvovaginais. En: Borjab MJ, ed: *Técnicas atuais em cirurgia de pequenos animais*. 3ed: Ed. Roca, Sao Paulo, Brasil, p, 385-387.
- BROWN N. O, MACEWEN E. G, CALVERT C. A.** 1981. Transmissible venereal tumor in the dog. *California Veterinary*, 3: 6-10.
- CALVET C. A.** 1983. Transmissible Venereal Tumor in the dog. En: Kirk RW, ed. *Current Veterinary Therapy VIII*. Philadelphia: WB Saunders, 413-415.
- CALVET C. A.; LEIFER C. E.; MCEWEN E. G.** 1982. Vincristine for the treatment of Transmissible Venereal Tumor in the dog. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 181 (2): 163-164.
- COCKRILL J. N.; BEASLY J. N.** 1975. Ultra structural characteristics of canine transmissible venereal tumor at various stages of growth and regression. *American Journal of Veterinary Research*, 36 (5): 677-681.
- COHEN D.** 1985. The canine transmissible venereal tumor; A unique result of tumor progression. *Advance Cancer Research*, 43: 75-112.

- COHEN D.** 1973. The biological behavior of TVT in immunosuppressed dogs. *European Journal of Cancer*, 3: 163-164.
- DALECK C. L. M.; FERREIRA H. I.; DALECK C. R.; SANTANA A.E.** 1987. Novos estudos sobre o tratamento do tumor venéreo transmissível canino. *Ars Veterinaria*, 3 (2): 203-209.
- DALECK C. R.; FRANCHESCHINI P.H.; PADILHA FILHO J. G.; ALESSI A. C.; GARCIA J. M.; MARTINS M. I. M.; COSTA NETO J. M.** 1995. Análise histológica de testículos e semen de cães submetidos a administração de sulfato de vincristina. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, 32 (1): 51-56.
- DOMINGUEZ-TEJERINA J. C.; PEÑA V.; ANEL L.; CARBAJO M.; ALEGRE B.** 1996. Tumor venéreo transmisible. *Archivos de Reproducción Animal*, (1): 42-47.
- HIGGINS D. A.** 1966. Observations on the canine transmissible venereal tumor as seen in the Bahamas. *Veterinary Record*, 79 (3): 67-71.
- HILL D. L.; YANG T.J.; WACHTEL A.** 1984. Canine transmissible venereal sarcoma: tumor cell and infiltrating leukocyte ultra structure at different growth stages. *Veterinary Pathology*, 21: 39-45.
- JOHNSON C. A.** 1994. Infecções genitais e tumor venéreo transmissível. In: Nelson RW, Couto CG, ed: *Fundamentos de medicina interna de pequenos animais*. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro Ed. 525-XXX.
- KROUGER D.; GREY R.M.; BOYD J.W.** 1991. An unusual presentation of canine transmissible venereal tumor. *Canine Practice*, 16(6): 16-21.
- LOMBARD C. H.; CABANIE P.** 1968. Le sarcome de Sticker. *Revue Medecine Veterinaire*, 119 (6): 565-586.
- MC EVOY G. K.** 1987. *American Hospital Formulary Service Drug Information*. Bethesda MD: American Society of Hospital Pharmacists.
- MOULTON J. E.** 1978. Tumor of genital systems. IN: Moulton JE, ed. *Tumors in domestic animals*. 2.ed. California: University of California, p. 326-330.
- RICHARDSON R. C.** 1981. Canine transmissible venereal tumor. *Compendium on Continuing Education-Practical Veterinary*, 3: 951-956.
- ROGERS K. S.** 1997. Transmissible venereal tumor. *Compendium on Continuing Education-Practical Veterinary*, 19 (9): 1036-1045.
- ROGERS K. S.** 1997. Transmissible venereal tumor. *Compendium Continuous Education Practical Veterinary* 19: 1036.

- SOUZA F. F. DE; TINUCCI-COSTA M.; FARIA JRD; LEGA E.** 1998. Doxorubicin treatment for recurrent canine transmissible venereal tumor. En: XXIII Congress of the World Small Animal Veterinary Association. Buenos Aires, p. 772.
- TASQUETI U. I.; MARTINS M.I.M.; BOSELLI C.C.; BRACARENSE APFRL.** 1999. Um caso atípico de TVT com deslocamento cranial de vagina. XX Congresso Brasileiro de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais. Aguas de Lindoia, p 38.
- TINUCCI-COSTA M.** 1992. Tumor venéreo canino-um caso de localização em ouvido externo. En: 14º Encontro de Pesquisas Veterinárias. Jaboticabal, p. 128.
- TINUCCI-COSTA M.** 1999. Tumor venéreo transmissível: estudos imunohistoquímicos e de transplantes xenogênicos e alogênicos. Tesis de Doctorado. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, p. 144.
- TINUCCI-COSTA M.; SOUZA F. F. DE; LEGA E.; FARIA J. R.; GRANJA N. M. V.; FIGUEREIDO F.; SOARES F. A.** 1997. A punção de medula é importante no pronóstico do tumor venéreo transmissível canino. Journal Brazilian of Pathology Supplement, 33:143.
- VERMOOTEN M. I.** 1987. Canine transmissible venereal tumor (TVT): a review. Journal of the South African Veterinary Association, 58 (3): 147-150.
- WEIR E. C.; POND M. J.; DUNCAN J. R.** 1978. Extragenital located TVT tumor in the dog. Literature review and case reports. Journal American Animals Hospital Association. 1987; 14: 532-536.
- WITHROW S. J.; MCEWEN E. G.** 1996. Small animal clinical oncology. 2ed. WB Saunders; Philadelphia.
- YANG T. J.** 1988. Immunobiology of a spontaneously regressive tumor, the canine transmissible venereal sarcoma (Review). Anticancer Research, 8: 93-96.
- YANG T. J.; PALKER T. J.; HARDING M. W.** 1991. Tumor size, leukocyte adherence inhibition and serum levels of tumor antigen in dogs with the canine transmissible venereal sarcoma. Cancer immunology, Immunotherapy, 33: 255-256.
- YANG T. J.; ROBERTS R. S.; JONES J. B.** 1976. Quantitative Study of lymphoreticular infiltration into canine transmissible venereal sarcoma. Virchows Archive. B: Cell Pathology, 20: 197-204.